

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年9月19日 (19.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/072531 A1

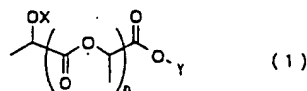
- (51) 国際特許分類: C07C 69/67, (74) 代理人: 今村 正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);
67/313, C07F 7/18, A61K 31/22 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号 京橋
日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/02294
- (22) 国際出願日: 2002年3月12日 (12.03.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
特願2001-69766 2001年3月13日 (13.03.2001) JP MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製 許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PROD- LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
UCTS, LTD.) [JP/JP]: 〒620-0932 京都府 福知山市 笹 CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 尾町 9 9 5 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊 幹夫
(WATANABE, Mikio) [JP/JP]: 〒257-0002 神奈川県 桑
野市 鶴巻南5-8-2 08 Kanagawa (JP). 村上 正
裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]: 〒547-0026 大阪
府 大阪市平野区 喜連西3丁目17番6号 Osaka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受
領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。



WO 02/072531 A1

(54) Title: CHAIN OLIGO LACTIC ACID ESTER

(54) 発明の名称: 鎖状オリゴ乳酸エステル



(1)

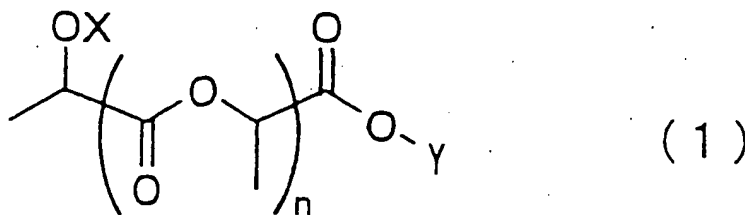
(57) Abstract: An oligolactic acid ester having a specific chain length is produced and isolated as a single compound. It is a compound represented by the general formula (1) or a salt thereof: (1) wherein X represents hydrogen or a hydroxyl-protecting group; Y represents lower alkyl; and n is an integer of 2 to 19.

[続案有]



(57) 要約:

本発明の目的は、特定鎖長を有するオリゴ乳酸エステルを単一の化合物として製造かつ単離することである。本発明によれば、一般式（１）で表される化合物又はその塩が提供される。



（式中、Xは水素原子又は水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、
nは2から19の整数を示す）

明細書

鎖状オリゴ乳酸エステル

技術分野

本発明は、鎖状オリゴ乳酸エステルに関する。より詳細には、本発明は単一の化合物から成る精製された鎖状オリゴ乳酸エステル、並びに上記した鎖状オリゴ乳酸エステルの製造方法に関する。

背景技術

縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。また、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しており（特願平 11-224883 号）、さらに過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることも判明している。

上記したように縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のオリゴ乳酸混合物は、多種多様な薬効を示すことが実証されつつあり、今後も医薬品として開発されることが期待されている。オリゴ乳酸を医薬品として開発していくためには、異なる鎖長のポリ乳酸から成る混合物ではなく、特定の鎖長を有するポリ乳酸を単一の化合物として単離することが望ましい。

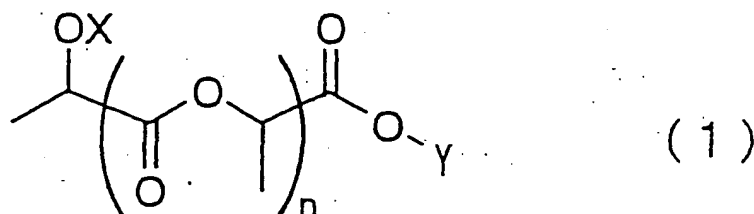
しかしながら、末端のカルボキシル基をエステル化した縮合度 3～20 の鎖状のオリゴ乳酸エステルを単一の化合物として単離したという報告はこれまでの所なされていない。

発明の開示

本発明は、特定鎖長を有するオリゴ乳酸エステルを単一の化合物として製造かつ単離することを解決すべき課題とした。本発明はまた、特定鎖長を有するオリゴ乳酸エステルを単一の化合物として製造する方法を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、乳酸エチルあるいはラクチル乳酸エチルに低級アルキル化アルカリ金属を反応させた後、ラクチドと反応させ、得られた反応混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することにより、3量体から8量体の鎖状オリゴ乳酸エステルを単離及び同定することに成功した。本発明はこの知見に基づいて完成したものである。

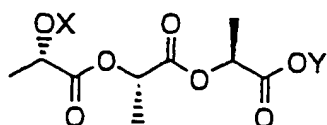
即ち、本発明によれば、一般式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。



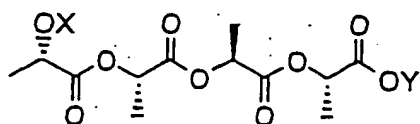
(式中、Xは水素原子又は水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、nは2から19の整数を示す)

好ましくは、nは2から7の整数を示す。

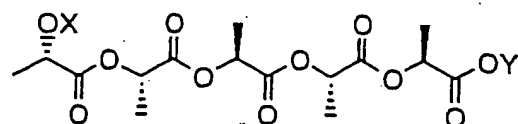
好ましくは、本発明によれば、下記一般式(3)から(8)で表される化合物から成る群から選択される化合物又はその塩が提供される。



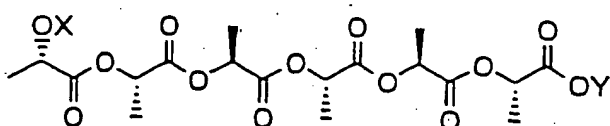
(3)



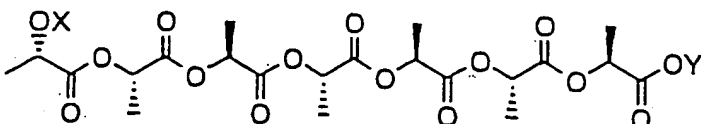
(4)



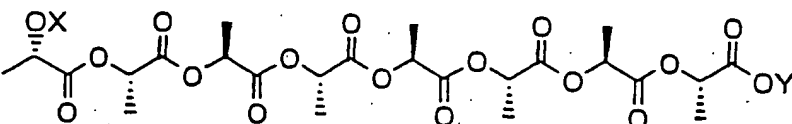
(5)



(6)



(7)



(8)

(式中、Xは水素原子又は水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示す)

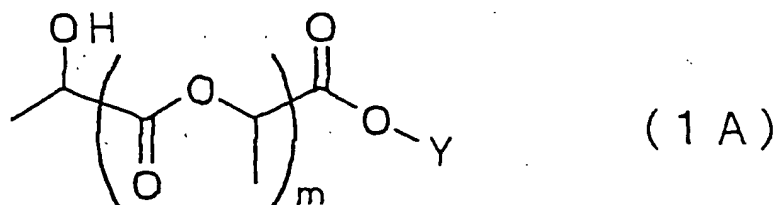
本発明の別の側面によれば、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ (式中、Yは低級アルキル基を示す) を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、上記した一般式(1)で表される化合物又はその塩の製造方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOY}$ (式中、Yは低級アルキル基を示す) を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、上記した一般式(1)で表される化合物又はその塩の製造方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{C}$

OOCH(CH₃)COOY (式中、Yは低級アルキル基を示す)を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、上記した一般式(1)で表される化合物又はその塩の製造方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、一般式(1A)で表される化合物を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、上記した一般式(1)で表される化合物又はその塩の製造方法が提供される。



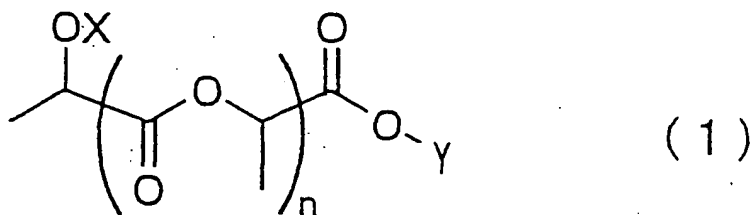
(式中、Yは低級アルキル基を示し、mは3から19の整数を示す)

好ましくは、本発明の方法では、ラクチドとの反応生成物をクロマトグラフィー、より好ましくはカラムクロマトグラフィー、特に好ましくはフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて単一の化合物に分離する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法について詳細に説明する。

本発明は、一般式(1)で表される化合物又はその塩に関する。



(式中、Xは水素原子又は水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、nは2から19の整数を示す)

Xで表される水酸基の保護基の種類は特に限定されず、当業者であれば適宜選

択することができる。水酸基の保護基の具体例としては、以下のものが挙げられる。

(エーテル型)

メチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、
t-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロ
ロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、2-(トリメチル
シリル)エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、3-ブロモテトラヒドロ
ピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル
基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオ
ピラニルS, S-ジオキシド基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフ
ラニル基;

1-エトキシエチル基、1-メチル-1-メトキシエチル基、1-(イソプロ
ポキシ)エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-(フェニルセレニル)
エチル基、t-ブチル基、アリル基、シンナミル基、p-クロロフェニル基、ベ
ンジル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジ
ル基、p-ハロベンジル基、p-シアノベンジル基、3-メチル-2-ピコリル
N-オキシド基、ジフェニルメチル基、5-ジベンゾスベリル基、トリフェニル
メチル基、 α -ナフチルジフェニルメチル基、p-メトキシフェニルジフェニル
メチル基、p-(p'-プロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル基、
9-アントリル基、9-(9-フェニル)キサントニル基、9-(9-フェニル
-10-オキソ)アントリル基、ベンズイソチアゾリルS, S-ジオキシド基、;

トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、
t-ブチルジメチルシリル基(TBDMS基)、(トリフェニルメチル)ジメチル
シリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メ
チルジ-t-ブチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリ-p-キシリルシリ
ル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基;

(エステル型)

ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p-クロロフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、p-P-フェニルアセテート、3-フェニルプロピオネート、3-ベンゾイルプロピオネート、イソブチレート、モノスクシノエート、4-オキソペンタノエート、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、ベンゾエート、o-(ジブロモメチル)ベンゾエート、o-(メトキシカルボニル)ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエート、p-P-ベンゾエート、 α -ナフトエート；

(カーボネート型)

メチルカーボネート、エチルカーボネート、2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、シンナミルカーボネート、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート；

(その他)

N-フェニルカルバメート、N-イミダゾリルカルバメート、ボレート、ニトレート、N, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート；

なお、上記したような保護基の導入法及び脱保護法は当業者に公知であり、例えば、Teodora, W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John & Wiley & Sons Inc. (1981) などに記載されている。

本明細書において、Yで表される低級アルキル基の炭素数は特に限定されないが、一般的には1～10であり、好ましくは1から6であり、より好ましくは1から4である。また低級アルキル基の鎖型も特に限定されず、直鎖、分岐鎖、環状鎖又はこれらの組み合わせの何れでもよい。低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。

nは2から19の整数を示し、好ましくは2から7の整数を示す。nが2の場合は乳酸の3量体になり、nが3の場合は乳酸の4量体になり、以下同様にnが19の場合には乳酸の20量体になる。

本発明の化合物は、異なる鎖長のオリゴ乳酸エステル（即ち、一般式（1）においてnが異なる化合物）の混合物として得られるものではなく、特定の鎖長を有するオリゴ乳酸エステル（即ち、一般式（1）においてnが一定の値を示す化合物）の単一物として得られたものである。

一般式（1）においてXが水素原子である場合、本発明の化合物は金属塩としても存在することができ、このような金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又は亜鉛塩等が挙げられる。

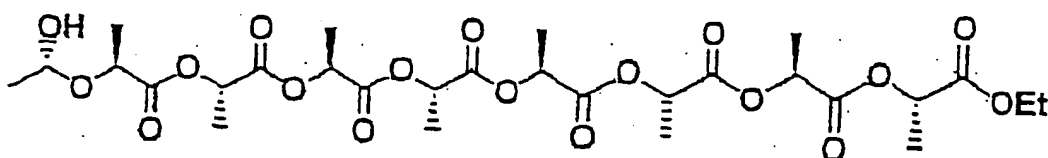
さらに、本発明の化合物の各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も本発明の範囲内のものである。

本発明の化合物には不斉炭素が含まれるため立体異性体が存在するが、全ての可能な異性体、並びに2種類以上の該異性体を任意の比率で含む混合物も本発明の範囲内のものである。即ち、本発明の化合物は、光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー等の各種光学異性体の混合物及びそれらの単離されたものを含む。

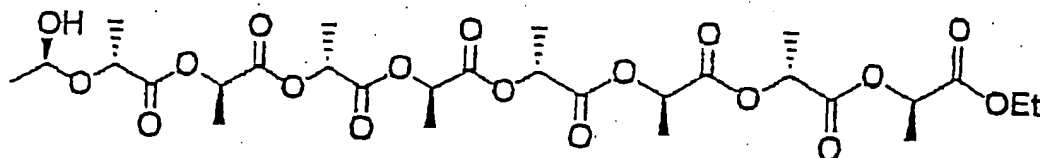
本発明の化合物の立体配置は、原料として使用する化合物における乳酸単位の立体配置に依存する。即ち、原料として使用する化合物における乳酸単位としてL体、D体またはその混合物を使用するかにより、本発明の化合物の立体配置も

多様なものとなる。本発明においては、乳酸単位の立体配置としてはL体を使用することが好ましい。

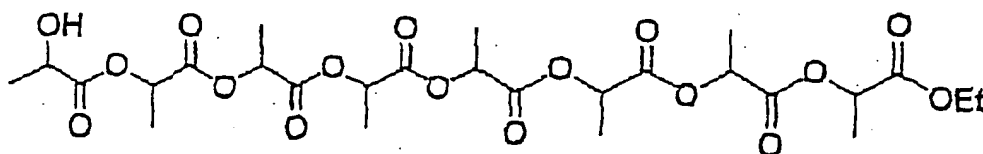
例えば、原料としてL-ラクチドを使用した場合、以下のような化合物が得られる。



また、原料としてD-ラクチドを使用した場合、以下のような化合物が得られる。



また、原料としてD, L-ラクチドを使用した場合、以下のような化合物が得られる。



次に、本発明の化合物またはその塩の製造方法について説明する。

本発明の化合物は、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOY}$ 、あるいは $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ （式中、Yは低級アルキル基を示す）で表されるエステル化合物を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることに

より製造することができる。上記反応によって得られる反応生成物は通常、異なる鎖長の乳酸オリゴマーの混合物であるので、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて分離することにより、本発明の単一化合物を単離かつ精製することができる。

出発物質として使用する $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ （式中、Yは低級アルキル基を示す）の入手方法は特に限定されないが、例えば、ラクチドを金属アルコキシドの存在下で開環させることにより製造することができる。

ここで使用する金属アルコキシドとしては、例えば低級アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールなど）とアルカリ金属（例えば、Li、Na又はKなど）から成る金属アルコキシドが挙げられる。金属アルコキシドの入手方法は特に限定されず、当業者であれば適宜入手でき、例えば、アルキル化アルカリ金属（例えば、n-ブチルリチウム等）に低級アルコール（例えば、エタノール等）を反応させることによって得ることができる。

出発物質として使用する $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOY}$ （式中、Yは低級アルキル基を示す）は公知化合物であり、乳酸と低級アルコールから容易に合成することができる。

出発物質として使用する $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ は、本発明の範囲内の化合物でもあり、上記したように出発物質として $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOY}$ を使用して、これを低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドと反応させることにより入手することができる。

本発明の方法で用いる低級アルキル化アルカリ金属とは式： R-Me で表される化合物を意味する。式中、Rは低級アルキル基を示し、Meはアルカリ金属を示す。Rで表される低級アルキル基の炭素数は特に限定されないが、一般的には1～10であり、好ましくは1から6であり、より好ましくは1から4である。

また低級アルキル基の鎖型も特に限定されず、直鎖、分岐鎖、環状鎖又はこれらの組み合わせの何れでもよい。低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。Meで表されるアルカリ金属としては、例えば、Li、Na又はKなどが挙げられ、好ましくはLiである。

本発明の方法に従い、アルカリヒドロキシエステルを低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドと反応させる場合、各化合物の使用量は特に限定されず適宜設定することができる。好ましくは、アルカリヒドロキシエステル：低級アルキル化アルカリ金属=1：0.1～1.0であり、より好ましくは、アルカリヒドロキシエステル：低級アルキル化アルカリ金属=1：0.5～2である。また、好ましくは、アルカリヒドロキシエステル：ラクチド=1：0.1～1.0であり、より好ましくは、アルカリヒドロキシエステル：ラクチド=1：0.5～2である。

本発明の方法を行う際の反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100℃～室温であり、より好ましくは-78℃～0℃である。

本発明の方法における反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくはテトラヒドロフラン（THF）等の環状エーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。

また、反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を 사용할ことができる。

本発明の方法の好ましい実施態様の一例を以下に具体的に説明する。

窒素雰囲気などの不活性雰囲気下、-100℃～室温、好ましくは-78℃～-5.0℃で $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOY}$ 、あるいは $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}(\text{CH}_3)$

COOY（式中、Yは低級アルキル基を示す）で表されるエステル化合物のTHF溶液にn-BuLiを加え、一定時間攪拌する。さらに、L-(-)-ラクチドのTHF溶液を加え、一定時間攪拌する。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル抽出を行った後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥する。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去すると油状物が得られる。

次いで、窒素雰囲気などの不活性雰囲気下、室温でイミダゾールの塩化メチレン溶液に塩化t-ブチルジメチルシラン（TBDMSCl）の塩化メチレン溶液を加えて一定時間攪拌する。さらに、上記油状物の塩化メチレン溶液を加えて一定時間攪拌する。反応混合物に水とエーテルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥する。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去する。

上記した反応により得られる反応生成物は通常、異なる鎖長の乳酸オリゴマーの混合物であるので、本発明の製造方法ではこれをフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて分離する。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、好ましくはフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーである。

展開溶媒は、例えば、エーテル：ヘキサン＝1：10～1：2とすることができる。これらの溶出部より、3量体から20量体のエチルエステルを得ることができる。

本発明の方法では、上記した方法により得た3量体から20量体のエチルエステルから選択される何れかの単一のエチルエステルを出発化合物としてさらに次の反応に使用することができる。即ち、この単一のエステル化合物を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることにより、さらに分子量の大きい（即ち、縮合度が大きい）鎖状オリゴ乳酸エステルを合成かつ単離することができる。

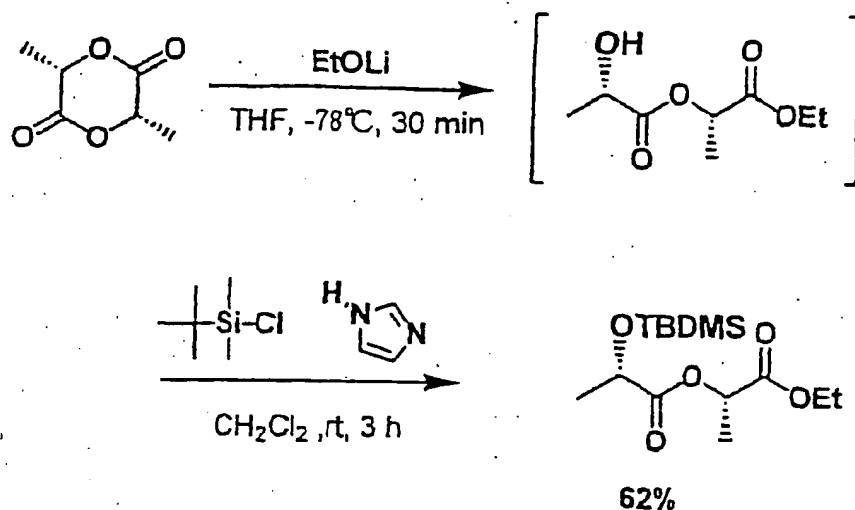
なお、本出願が主張する優先権の基礎となる日本特許出願である特願2001-69766号の明細書に記載の内容は全て、本明細書の開示の一部として本明

細書中に引用するものとする。

以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

実施例

実施例 1 : ラクトイル乳酸エチルの TBDMS 体 (1) の合成



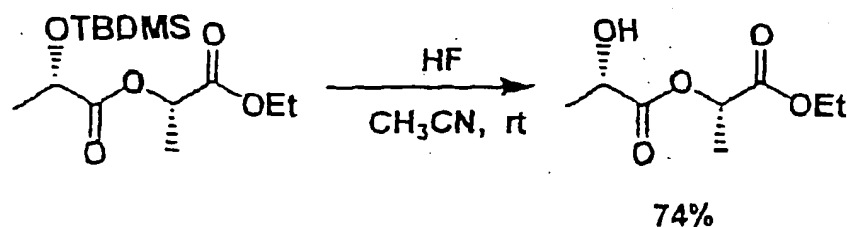
窒素雰囲気下、 -78°C でエタノール 0.280 g (6 mmol) の 15 ml THF に $n\text{-BuLi}$ (1.6 M ヘキサン溶液) 3.75 ml (6 mmol) を加え、5 分間攪拌してリチウムエトキシドとした。この溶液に L-(+)-ラクチド 0.862 g (6 mmol) の 12 ml THF を加え 30 分間攪拌し反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、エーテル抽出 (30 ml \times 3 回) を行った。エーテル層を 20 ml 飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで 1.5 時間乾燥した。濾過して硫酸ナトリウムを取り除き、エバポレーターで有機溶媒を除去し油状物を得た。得られた油状物 I をそのまま次の反応に用いた。

窒素雰囲気下、イミダゾール 1.021 g (15 mmol) の 20 ml 塩化メチレン溶液に塩化 *t*-ブチルジメチルシラン (TBDMS-Cl) 1.085 g を加えて 15 分間攪拌した。この反応溶液に、先に得られた油状物 I (0.9

858 g) の 15 ml 塩化メチレン溶液を滴下し 15 時間攪拌し反応させた。反応混合物を分液ロートに移し、水 50 ml とエーテル 100 ml を加え分液した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで 1.5 時間乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、エバポレーターで有機溶媒を除去し油状物 II を得た。この油状物 II をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて分離した。エーテル：ヘキサン (1 : 10) を展開溶媒として用いて *O*-*t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸エチル (1) を収率 62% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ ppm = 0.07 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.885 (9H, s), 1.244 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.43 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.48 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 4.166 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.377 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 5.072 (1H, q, $J=6.9$ Hz)

実施例 2 : ラクトイル乳酸エチル (2) の合成 (脱保護)

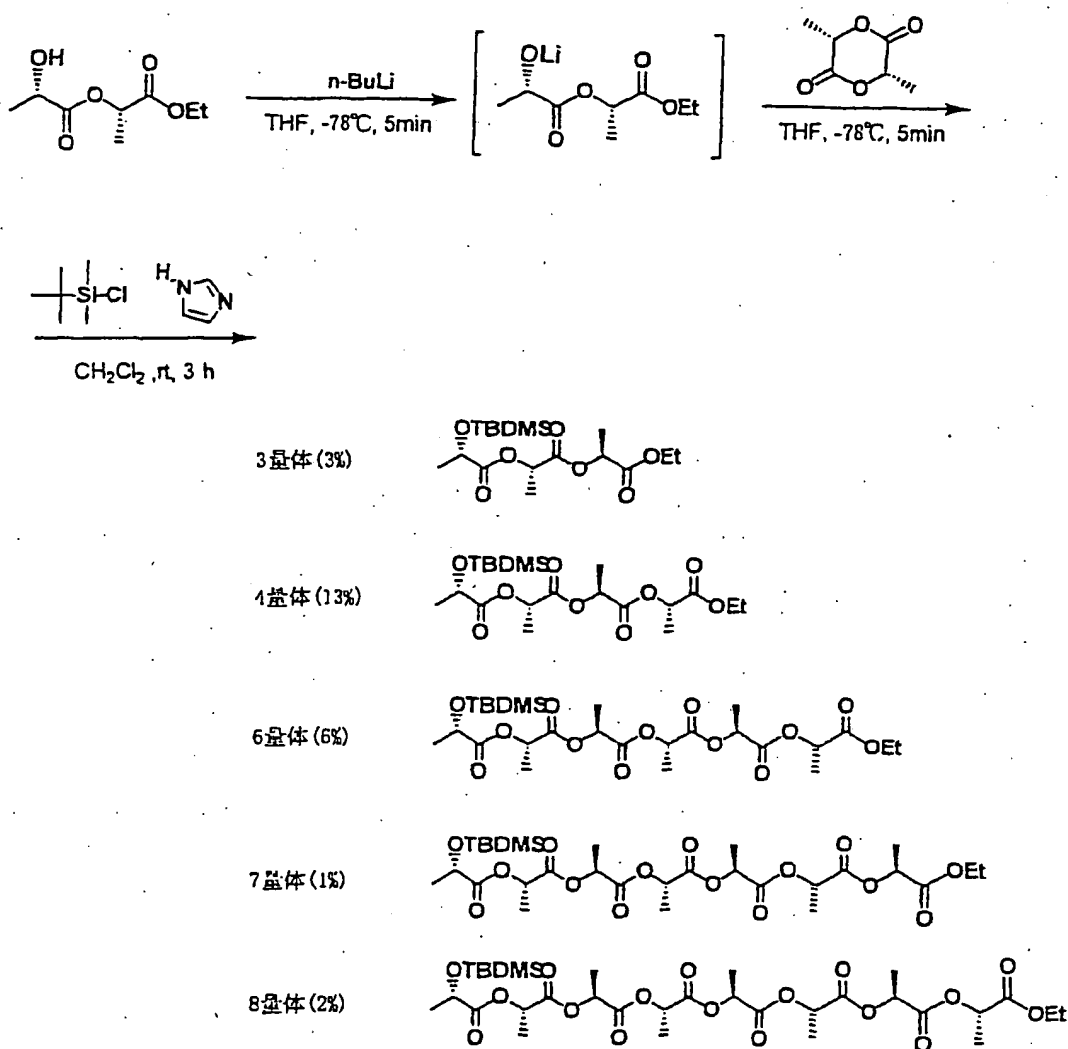


30 ml の 2 ロナスフラスコに、室温で *O*-*t*-ブチルジメチルシロキシラクトイル乳酸エチル (1) 0.9858 g の 12 ml アセトニトリル溶液にフッ化水素酸 (46%) を 9 滴加え、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え反応を処理した後、30 ml のエーテルで 3 回抽出を行い、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで 1.5 時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 エーテル：ヘキサン = 2 : 1) を用い純粋なラクトイル乳酸エチル (2) を収率 76%

で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm=1.26 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.48 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.51 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.34 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$)

実施例3：ラクトイル乳酸エチル(1)とラクチドとの反応



窒素雰囲気下、 -78°C でラクトイル乳酸エチル 1.1462 g (6 mmol)

の15ml THFに $n\text{-BuLi}$ 3.75ml (6mmol)を加え、5分間攪拌した。さらに、L-(+)-ラクチド0.862g (6mmol)の12ml THFを加え5分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル抽出を3回行った後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで2時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去し油状物 III を得た。

窒素雰囲気下、室温でイミダゾール1.022g (15mmol)の塩化メチレン20mlにTBDMS-Cl 1.085gの20ml塩化メチレン溶液を加えて15分間攪拌した。さらに、油状物 III 1.8334gの15ml塩化メチレンを加え15時間攪拌した。水50mlとエーテル150mlを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで1.5時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去した。

これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い分離し、展開溶媒 エーテル：ヘキサン=1：10～1：2溶出部より3量体エチルエステルTBDMS体を3%、4量体エチルエステルTBDMS体を13%で得た。6量体エチルエステルTBDMS体を6%、7量体エチルエステルTBDMS体を1%、8量体エチルエステルTBDMS体を2%で得た。

4量体エチルエステルのTBDMS体

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3), δ ppm=0.07 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.44 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.50 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.57 (6H, dd, $J=10.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.39 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 5.07-5.21 (3H, m)

3量体エチルエステルのTBDMS体

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3), δ ppm=0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.44 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.50 (3H, d, $J=6.$

9 Hz), 1.58 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.40 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 5.13 (2H, q, $J=6.9$ Hz)

6量体エチルエステルのTBDMS体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ ppm = 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.44 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 1.51 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 1.56–1.60 (4H, m), 4.18 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.39 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 5.08–5.20 (5H, m)

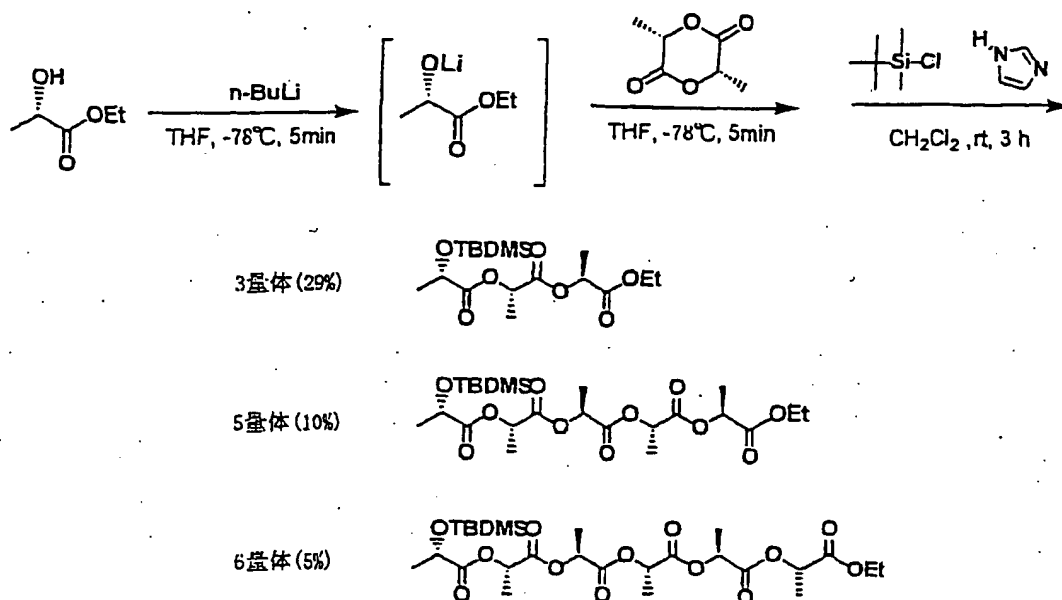
7量体エチルエステルのTBDMS体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ ppm = 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=13.8$ Hz), 1.44 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.51 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.56–1.59 (5H, m), 4.19 (2H, q, $J=21.3$ Hz), 4.39 (1H, q, $J=20.1$ Hz), 5.09–5.21 (6H, m)

8量体エチルエステルのTBDMS体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ ppm = 0.07 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.43 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 1.49 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 1.56–1.58 (6H, m), 4.18 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.39 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 5.08–5.20 (7H, m)

実施例4：ラクチドと乳酸エチルのリチウム塩との反応

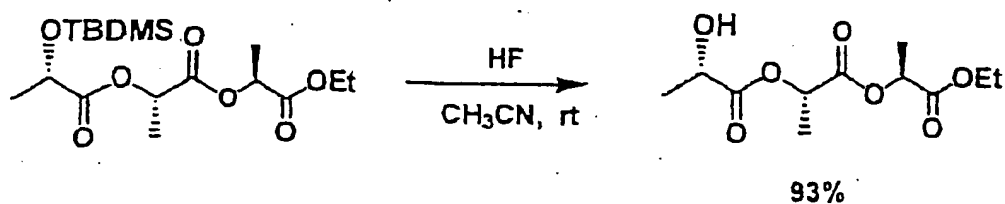


窒素雰囲気下、 -78°C で乳酸エチル 0.472 g (4 mmol) の 25 ml THF に $n\text{-BuLi}$ (1.6 M ヘキサン溶液) 2.5 ml (4 mmol) を加え、5分間攪拌した。さらにL-(-)ラクチド 0.577 g (4 mmol) の 10 ml THF を加え5分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル抽出を3回行った後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで2時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去し油状物 IV を得た。

窒素雰囲気下、室温でイミダゾール 0.680 g (10 mmol) の塩化メチレン 24 ml に TBDMS-Cl 0.724 g (4.8 mmol) の塩化メチレン 20 ml を加えて30分間攪拌した。さらに、油状物 IV の 10 ml 塩化メチレンを滴下し3時間攪拌した後、水 50 ml とエーテル 150 ml を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで1.5時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去した。

フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い分離し、展開溶媒 エーテル：ヘキサン ($1:8$) 溶出部より3量体エチルエステルの TBDMS 体を収率 29% で得た。その他の TBDMS 体として5量体を 10% 、6量体を 5% で得た。

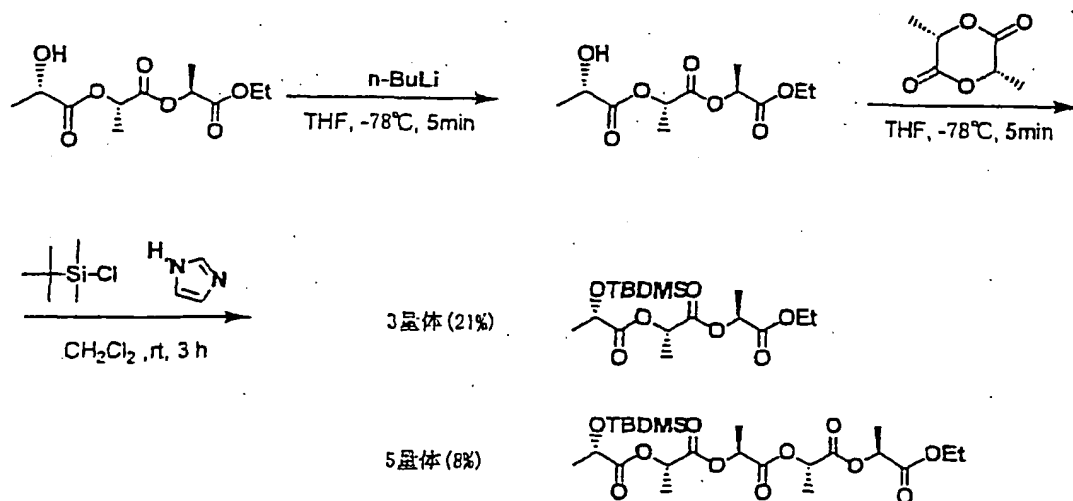
3量体エチルエステル（4）の合成（脱保護）



30 ml ナスフラスコに、室温で3量体エチルエステルのTBDMS体のアセトニトリル5 ml にフッ化水素酸（46%）を4滴加え、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、エーテル抽出を3回行った後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで2時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去した。

これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 エーテル：ヘキサン＝2：1）を用い精製したところ3量体エチルエステルを93%の収率で得た。

実施例5：3量体エチルエステルのリチウム塩とラクチドの反応



窒素雰囲気下、 -78°C で乳酸エチルエステル 0.274 g (1 mmol)の 25 ml THFに $n\text{-BuLi}$ (1.6 M ヘキサン溶液) 0.65 ml (1 mmol)を加え、5分間攪拌した。これに、 $L\text{-(}-)$ -ラクチド 0.151 g (1 mmol)の 10 ml THFを加え5分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル抽出を3回行った後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで2時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去し油状物Vを得た。

窒素雰囲気下、室温でイミダゾール 0.213 g (2.5 mmol)の塩化メチレン 24 ml にTBDMS-Cl 0.210 g の塩化メチレン 20 ml を加えて30分間攪拌した。さらに、油状物Vの 10 ml 塩化メチレンを加え3時間攪拌した後、水 50 ml とエーテル 150 ml を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで1.5時間乾燥した。濾過後、エバポレーターで溶媒を除去した。

これをフラッシュカラムクロマトグラフィーを用い分離し、展開溶媒エーテル：ヘキサン ($1:8$) 溶出部より5量体エチルエステルのTBDMS体を収率 21% で得た。その他のTBDMS体として2量体を 13% 、3量体 (原料) を 41% 、6量体を 8% で得た。

5量体エチルエステルのTBDMS体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , CDCl_3), $\delta\text{ ppm}=0.08$ (3 H , s), 0.11 (3 H , s), 0.90 (9 H , s), 1.27 (3 H , t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.44 (3 H , d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.51 (3 H , d, $J=6.9\text{ Hz}$), $1.56\text{--}1.59$ (3 H , m), 4.19 (2 H , q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.39 (1 H , q, $J=6.9\text{ Hz}$), $5.08\text{--}5.21$ (3 H , m)

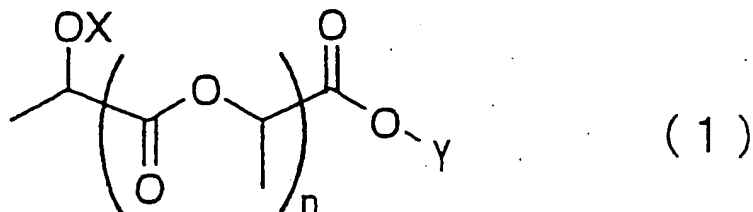
産業上の利用の可能性

本発明により、特定の鎖長を有するオリゴ乳酸エステルが単一の化合物として提供されることになった。本発明により提供されるオリゴ乳酸エステルの単一化

合物を利用することにより該オリゴ乳酸エステルを医薬品、医薬品原料、食品添加物、香料原料、製剤原料、製剤添加物として開発していくことが可能になる。

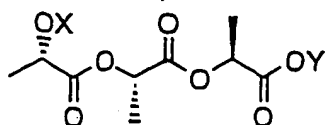
請求の範囲

1. 一般式(1)で表される化合物又はその塩。

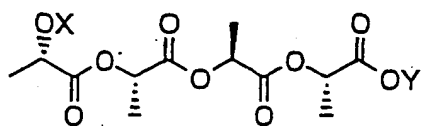


(式中、Xは水素原子又は水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示し、nは2から19の整数を示す)

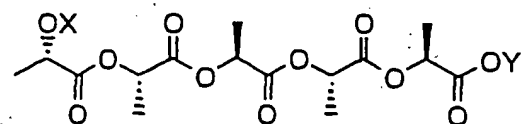
2. nが2から7の整数を示す、請求項1に記載の化合物またはその塩。
3. 下記一般式(3)から(8)で表される化合物から成る群から選択される化合物又はその塩。



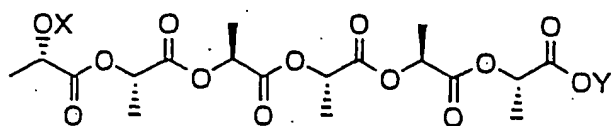
(3)



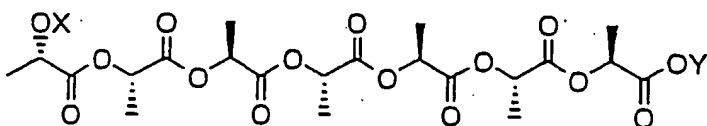
(4)



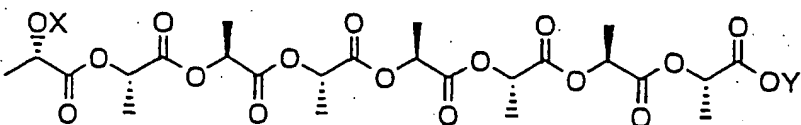
(5)



(6)



(7)



(8)

(式中、Xは水素原子又は水酸基の保護基を示し、Yは低級アルキル基を示す)

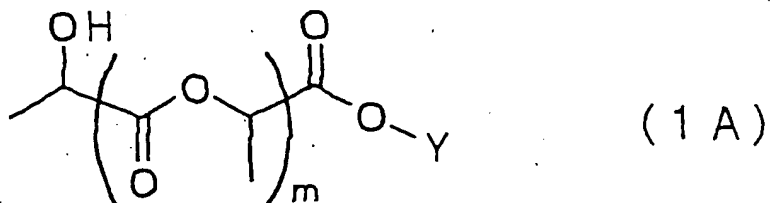
4. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ (式中、Yは低級アルキル基を示す) を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、請求項1から3の何れかに記載の化合物またはその塩の製造方法。

5. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOY}$ (式中、Yは低級アルキル基を示す) を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、請求項1から3の何れかに記載の化合物またはその塩の製造方法。

6. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{COOY}$ (式中、Yは低級アルキル基を示す) を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、請求項1から3の何れかに記載の化合

物またはその塩の製造方法。

7. 一般式 (1 A) で表される化合物を低級アルキル化アルカリ金属の存在下でラクチドを反応させることを特徴とする、請求項 1 から 3 の何れかに記載の化合物またはその塩の製造方法。



(式中、Yは低級アルキル基を示し、mは3から19の整数を示す)

8. ラクチドとの反応生成物をクロマトグラフィーを用いて単一の化合物に分離することを特徴とする、請求項 4 から 7 の何れかに記載の製造方法。

9. クロマトグラフィーをカラムクロマトグラフィーにより行う、請求項 8 に記載の製造方法。

10. クロマトグラフィーをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより行う、請求項 8 に記載の製造方法。

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C69/67, 67/313, C07F7/18, A61K31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C69/00, 67/00, C07F7/00, A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Erin E. PASKE et al., "Determining stereochemical relationships in polylactide; synthesis and characterization of polylactide hexads", Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry), 2000, Vol.41, No.2, page 1378	1-3 1-10
X Y	H.M. LIEBICH et al., "Identification of side-products formed by derivatization of 2-hydroxy carboxylic acids with methyl and ethyl chloroformate", J. Chromatogr., 1992, Vol.626, No.2, pages 289 to 293	1-3 1-10
X Y	Shunji MATSUO et al., "Analysis of optical rotatory dispersion of poly- and oligo(L-lactate) by two-term Drude equation", Makromol. Chem., 1972, Vol. 152, pages 203 to 215	1-3 1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 June, 2002 (17.06.02)Date of mailing of the international search report
09 July, 2002 (09.07.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/02294

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-239171 A (Tokai Education Instruments Co., Ltd.), 05 September, 2000 (05.09.00), Pages 2 to 3 (Family: none)	1-10
Y	JP 9-227388 A (Tetsuaki NAGANUMA), 02 September, 1997 (02.09.97), Pages 2 to 3 (Family: none)	1-10
Y	JP 10-158370 A (Shimadzu Corp.), 16 June, 1998 (16.06.98), Pages 2 to 3 (Family: none)	4-7
Y	JP 6-228287 A (Toyobo Co., Ltd.), 16 August, 1994 (16.08.94), Pages 2 to 3 (Family: none)	4-7
Y	JP 10-231358 A (Shokuhin Sangyo Kankyo Hozen Gijutsu Kenkyu Kumiai), 02 September, 1998 (02.09.98), Pages 2 to 4 (Family: none)	4-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C69/67, 67/313, C07F7/18, A61K31/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C69/00, 67/00, C07F7/00, A61K31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Erin E. PASKE et al., "Determining stereochemical relationships in polylactide; synthesis and characterization of polylactide hexads", Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry), 2000, Vol. 41, No. 2, p. 1378	1-3 1-10
X Y	H. M. LIEBICH et al., "Identification of side-products formed by derivatization of 2-hydroxy carboxylic acids with methyl and ethyl chloroformate", J. Chromatogr., 1992, Vol. 626, No. 2, p. 289-293	1-3 1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 06. 02

国際調査報告の発送日

09.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Shunji MATSUO et al., "Analysis of optical rotatory disper-	1-3
Y	sion of poly- and oligo(L-lactate) by two-term Drude equation", Makromol. Chem., 1972, Vol.152, p.203-215	1-10
Y	JP 2000-239171 A(東海教育産業株式会社)2000.09.05 第2-3頁 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 9-227388 A(長主哲明)1997.09.02 第2-3頁 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 10-158370 A(株式会社島津製作所)1998.06.16 第2-3頁 (ファミリーなし)	4-7
Y	JP 6-228287 A(東洋紡績株式会社)1994.08.16 第2-3頁 (ファミリーなし)	4-7
Y	JP 10-231358 A(食品産業環境保全技術研究組合)1998.09.02 第2-4頁 (ファミリーなし)	4-7